Aus der urologischen Station des Inselspitals Bern

Pd. Dr. Egon Wildbolz

Bakterielle Harnstoffspaltung in den Harnwegen und ihr Einfluss auf die Harnsteinkrankheit

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern
vorgelegt von

Walter Obrecht

Wangen a. A. (Bern)

1944.

BARGEZZI & LUMINATI - BERN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546502_0051

Aus der urologischen Station des Inselspitals Bern

Pd. Dr. Egon Wildbolz

Bakterielle Harnstoffspaltung in den Harnwegen und ihr Einfluss auf die Harnsteinkrankheit

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern
vorgelegt von

Walter Obrecht

Wangen a. A. (Bern)

BARGEZZI & LUMINATI - BERN

Auf Antrag des Herrn Prof. K. Lenggenhager von der medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 29. November 1944.

Der Dekan der Med. Fakultät:

Prof. Dr. E. Glanzmann

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Bakterielle Harnstoffspaltung in den Harnwegen und ihr Einfluss auf die Harnsteinkrankheit*)

Einleitung

Die Konkrementbildung im Harntraktus und ihre Aetiologie waren seit jeher Gegenstand medizinischer Forschung. So ist denn auch die wissenschaftliche Arbeit über dieses Problem ausserordentlich umfangreich. Besonders in den letzten 100 Jahren, während welchen man sich Klarheit verschafft hat über die Nierenfunktion, wurde die alte Annahme allmählich bewiesen, dass es zur Steinbildung eines organischen, nicht kristallinischen Anteils bedarf neben dem Versteinerungsmittel und dass es sich dabei nicht bloss um physikalisches Auskristallisieren des in übersättigter Lösung vorhandenen Steinbildners handelt. Schon Hippokrates hatte die Auffassung, dass zur Steinbildung ein organischer Schleim notwendig sei. Später vertrat Galen eine ähnliche Ansicht. 1856 erklärte Meckel von Hemsdorf, dass die organische Substanz das Produkt eines steinbildenden Katarrhs der Harnwege sei. Die späteren Theorien befassen sich alle besonders mit den Entstehungsmöglichkeiten dieser organischen Gerüstsubstanz. Die von Nicolaier und Posner ausgebaute Theorie Epsteins betrachtet als wichtigsten Faktor die Bildung des Gerüststoffes, während die Richtung von Kleinschmitt die grössere Wichtigkeit den Steinbildnern beimisst und das organische Gerüst für sekundär hält.

Die heute ganz allgemein anerkannte Theorie ist die von Lichtwitz ausgearbeitete Lehre von den Schutzkolloiden des Harns. Klemperer hat als erster die übersättigte Lösung des Harns in Beziehung gebracht mit seiner kolloidalen Beschaffenheit. Zwar glaubte er, dass die Harnsäure durch die kolloidalen Eigenschaften des Uro-

*) Die bakteriologischen Untersuchungen zu dieser Arbeit wurden im bakteriologischen Institut der Universität Bern ausgeführt (Direktor: Prof. Dr. C. Hallauer).

chroms in Lösung gehalten werde, was heute als falsch erwiesen ist; aber er hat doch das Prinzipielle der Theorie von Lichtwitz vorauserkannt.

Jeder Urin enthält Kolloide, die chemisch uneinheitlich sind. Sie lassen sich zerlegen in Phosphorsäure, Schwefelsäure, Chondroitin, Mucin und Glycerin. Ihre Menge ist proportional der Menge der ausgeschiedenen Salze; sie beträgt etwa ein Gramm täglich. Aus der engen quantitativen Verbundenheit von Kolloiden und Salzen kann geschlossen werden, dass beide vom selben Regulationsmechanismus beherrscht werden. So ist denn auch der Kolloidstoffwechsel abhängig vom vegetativen Nervensystem. Die Kolloide werden unter Arbeitsleistung der Niere ausgeschieden. Dabei treten sie in der Nierenzelle selbst in molekulare Beziehung zum Steinbildner. Dank dem Kolloidschutz, der erstens in Einhüllung der Salze durch Adsorption und zweitens Abstossung der Kolloidmoleküle unter sich durch gleiche elektrische Ladung besteht, ist eine so grosse Uebersättigung, die oft das Zehnfache übertrifft, überhaupt möglich. Nach Lichtwitz ist nun nicht die Uebersätigung, sondern das Missverhältnis zwischen Kristalloiden und Kolloiden die Ursache der Steinkrankheit. Demnach ist, wie Gottstein sich ausdrückt, die Nephrolithiasis als Störung einer Partialfunktion der Niere anzusehen.

Sehr häufig findet man die Steinkrankheit im Zusammenhang mit Konstitutionsanomalien. Oft tritt sie familiär auf, oft zusammen mit andern Stoffwechselstörungen wie Gallensteinen, Gicht, Fettsucht, Rheuma oder Diabetes. Es könnte sich also um eine Minderwertigkeit des Gesamtstoffwechsels handeln, die sich dann durch eine solche Krankheitsbereitschaft äussert. Wenn man sich nun überlegt, wie sehr alle Stoffwechselvorgänge abhängig sind vom Nervensystem, besonders vom vegetativen, und dass diese Einflüsse direkt durch Nerven und indirekt über inkretorische Drüsen ebenfalls die Nierenfunktion treffen, so liegt es nahe, unter dieser Disposition zu Stoffwechselanomalien eine neuro-vegetative Störung zu verstehen. Dann liegt die Krankheitsursache also nicht in dem Organ, in dem sich die Krankheit äussert, sondern zentral. Die Abhängigkeit der Nierenfunktion vom Gehirn ist ja beim Diabetes insipidus schon lange bekannt. Mit dieser Auffassung, die besonders von Klemperer stammt, lässt sich auch die viel erwähnte Diathese erklären.

Die Kolloidausscheidung kann daneben durch multiple Faktoren gestört werden. So sind Ernährungsumstellungen von Wichtigkeit: bei animalischer Kost ist der Kolloidschutz grösser als bei vegetabilischer.

Für die geographische Verteilung der Steinkrankheit spielen Lebensweise und mineralogische Bodenbeschaffenheit eine Rolle. Auch Vitamin-A-Mangel ist als Ursache für Steinbildung verantwortlich gemacht worden. Ein ätiologisches Moment der Steinkrankheit sieht Blum im Jod, weil gehäuftes Vorkommen von Steinkrankheit und Kropf nicht zusammentreffen.

Die Schwächung des Kolloidschutzes kann auch in den Harnwegen stattfinden, und zwar durch Fremdkörper, Verletzungen, Blutkoagula, Epithelnekrosen, Exsudat und Bakterien. In diesen Fällen ist es die Wirkung der fremden Oberfläche mit differenter Oberflächenspannung, wobei die Kolloide adsorbiert und verfestigt werden. Wundsekrete, die in den Urin gelangen, sind imstande, die Schutzkolloide zu fällen, eine Eigenschaft, die auf einer elektrischen Entladung beruht und ebenfalls eine Oberflächenreaktion ist. Solche Kolloidzusammenballungen können ebenso wie Fremdkörper und Nekrosemassen leicht inkrustiert werden, vor allem weil durch ihren Ausfall der Kolloidschutz nachgelassen hat.

Harnretention über längere Zeit führt sehr häufig zu Konkrementbildung. So sieht man oft als Komplikation bei Prostatahypertrophie mit Restharn Blasensteine auftreten und zwar ohne Infektion. Da andere Faktoren dabei fehlen, dient zur Erklärung nur die Stagnation, die eine Sedimentierung begünstigt.

Auch als Folge einer Knochentuberkulose sieht man nicht so selten Harnsteinbildung. Auslösend wirkt hier wohl die grosse Kalkausschwemmung, wobei natürlich meist auch die Bewegungslosigkeit mitspielt. Analoge Verhältnisse finden sich auch bei grösseren Frakturen und andern Knochenaffektionen und bei Epithelkörperchentumoren.

Als weitaus wichtigste Ursache der Steinbildung gilt die Infektion. Besonders unangenehm ist sie, weil man ihr oft kaum begegnen kann. Jede Infektion der Harnwege bringt eine ganze Anzahl von Faktoren mit sich, die alle eine Steinbildung begünstigen: entzündliche Epithelschädigung bis zur Nekrose und Ulzeration; Ausscheidung von Fibrin und ähnlichen Kolloiden. Dadurch werden die

Schutzkolloide gebunden und die Uebersättigung wird instabil, so dass Auskristallisieren der Steinbildner möglich ist. Durch entzündliche Schwellung und Oedem bedingte Stagnation erleichtert eine Sedimentierung. Bakterientoxine können einerseits im Urin Kolloide an sich reissen, anderseits resorbiert werden und so die Niere funktionell schädigen. Weitere Faktoren kommen hinzu, wenn die Infektion durch Erreger bedingt ist, die in der Lage sind, den Harnstoff aufzuspalten. Dabei entstehen Ammoniak und Kohlendioxyd. Die Harnreaktion wird weit ins Alkalische verschoben (Ph = 9—10). Dadurch werden die Löslichkeitsverhältnisse vieler Steinbildner ungünstig beeinflusst, ihre Uebersättigung steigt relativ. In besonderem Masse trifft das zu für die Phosphate und Karbonate. Ausserdem sind die Spaltungsprodukte imstande, sich mit gewissen Harnsalzen zu unlöslichen Stoffen zu verbinden und auszukristallisieren. So ist die phosphorsaure Ammoniak-Magnesia unlöslich, ebenso Ammoniumurat. Die an sich schon schwer löslichen Karbonate bilden sich viel reichlicher.

Die Kristallisation wird durch fremde Kolloide verändert. Aber auch Bakterien können dieselben Erscheinungen auslösen. Das konnte Keyser durch experimentell erzeugte Oxalurie nachweisen. Die Kristalle zeigen gröbere Formen mit deutlicher Neigung zu Verklumpung. Posner fand bei Nephrolithiasis zahlreiche abnorme Oxalatkristalle, die sich im polarisierten Licht und Dunkelfeld deutlich von den normalen unterscheiden. Das Auftreten solcher veränderter Kristallformen sei Hauptbedingung für eine Steinbildung. Experimentell zeigt Boshamer, dass gerade gewisse Bakterienarten in Eiweisslösungen gebracht eine Fällung bewirken. Danach wirkt am stärksten fällend der Staphylococcus aur., weniger stark albus, Streptococcus und Coli, währenddem Pyocyaneus keine fällenden Eigenschaften aufweist.

Vielen Bakterienarten wird eine spezifisch steinbildende Wirkung zugeschrieben. Diese vermuten einige in einer Autoagglutination der Bakterien in den Harnwegen, die dann als Steinkern dienten; andere nehmen an, dass neben der spezifisch steinbildenden Eigenschaft gewisser Bakterien, vor allem der Coli, eine abnorme Reaktion des Organismus von Wichtigkeit sei, indem als Folge der Entzündung vermehrt abnorme Kolloide ausgeschieden würden. Sie kann aber auch durch Einwirkung von bestimmten Bakterientoxinen auf das Nierenparenchym und ihr vegetatives Nervensystem bedingt

sein. Bei der aseptischen Nephrolithiasis spielt ja eine Störung des Kolloid-Steinbildnerverhältnisses die wichtigste Rolle. Die Kolloidausscheidung verlangt eine aktive Nierenfunktion. Die Kolloide sind gewichtsmässig proportional der Menge der ausgeschiedenen Harnsubstanzen; beide werden also vom gleichen Regulationsmechanismus beherrscht. Eine Störung der Kolloidproduktion äussert sich im Auftreten grober disperser Kolloide in grösserer Menge mit herabgesetzter Schutzwirkung für die Steinbildner. Wenn nun eine Bakterienart ein spezifisches Toxin produziert, das diesen komplizierten Kolloidstoffwechsel der Niere stört, dann sind die Bedingungen für eine Steinbildung gegeben. Eine dazukommende Harnstoffspaltfähigkeit kann diese dann in ihrem Verlauf beschleunigen. — Rosenow und Meisser wollen die spezifisch steinbildende Wirkung von Streptococcen experimentell beweisen. Sie infizierten cariöse Zähne von Hunden mit Streptococcen aus dem Urin von Steinkranken, worauf Nierensteinbildung auftrat, während Kontrolltiere, die mit andern Streptococcen behandelt worden waren, gesund blieben. Die Streptococcen hätten spezifische Affinität zu den Tubuli der Niere. Durch geringste Entzündungsvorgänge gelangten kolloidale Sekretionsprodukte in den Urin, die das Gleichgewicht stören und Sedimentierung ermöglichen. Mayo vermutet eine Doppelinfektion, wobei ein Erreger minimale Nekrose verursacht, während der andere eine Schleimsekretion auslöst. Rovsing erklärt, er habe bei infizierten Nierensteinen stets Staphylococcen nachweisen können. Dass bakteriell bedingte Nierensteine auch nach infizierten offenen Frakturen, besonders Schussverletzungen auftreten können, geht aus Arbeiten von Paul hervor. Dabei werden in den Steinen Bakterien gefunden. Diese gelangen wohl auf dem Blutweg in die Nieren und werden ausgeschieden. Neben der Infektion spielt hier zusätzlich die Kalkausschwemmung eine wichtige Rolle. — Nach Winsbury-White sollen 87 % aller Nierensteine in jüngeren Jahren auf Fokalinfektionen zurückzuführen sein, die er besonders in gonorrhoischer Erkrankung von Nebenhoden, Prostata und Samenblasen vermutet. — Gantenberg findet Harnsteinbildung oft bei extrarenaler Tuberkulose oder Nierentuberkulose auf der steinfreien Seite, noch häufiger jedoch zusammen mit andern Infekten, besonders Staphylococcenaffektionen, auch im Verlauf von chron. Polyarthritis und chron. Bronchitis. Die Annahme einer Bakterienausscheidung genügt in vielen Fällen,

besonders den tuberkulösen, nicht zur Erklärung der Steinbildung. — Runeberg macht aufmerksam auf Anaerobier als Steinerzeuger, die meist wegen ungeeigneter Untersuchungsmethoden nicht gefunden werden. Solche in den Harnwegen sprächen für Steinbildung, sofern keine Kommunikation mit dem Darm bestehe.

Die Fähigkeit gewisser Bakterien, den Harnstoff aufzuspalten, wird von verschiedenen Autoren als eine Art spezifisch steinbildender Wirkung aufgefasst. So beschuldigt Cyranka die Colibakterien als häufigste Erreger von Harnsteinen, weil diese eben den Harnstoff aufzuspalten vermöchten. Den Staphylococcen spricht er eine steinbildende Fähigkeit ab. Er behauptet nämlich, dass Staphylococcen- und Streptococceninfektionen allein fast nie zu Steinen führen, weil diese das Nierenparenchym zu rasch schädigten, so dass dann die Ausscheidung an dieser Stelle ausbleibe, wogegen Coliinfektionen über lange Zeit bestehen könnten, ohne grossen Schaden anzurichten. Das charakteristische Ergebnis von solchen Coliinfektionen seien die Korallensteine des Nierenbeckens.

Ganz im Gegensatz zu Cyranka stellt sich Hellström. Ihm schliesst sich auch Hryntschak an. Diese Autoren messen besonders den Staphylococcen eine spezifisch steinbildende Wirkung bei. Staphylococcensteine seien häufiger, als gewöhnlich angenommen werde. Der Kern bestehe meist aus Staphylococcenklumpen, das Steinmaterial aus Calcium-Carbonat, -Phosphat und Ammonium-Magnesium-Phosphat. Die Häufigkeit und Steinart sei zu erklären aus der Fähigkeit der Staphylococcen, den Harnstoff zu spalten. Der Ausgang der Infektion sei zu suchen in chron. Infektionen, besonders in Samenblase und Prostata. Im allgemeinen zeigten Staphylococcensteine ein langsames Wachstum, gehen daher oft spontan ab. Ausser Staphylococcen könnten auch Proteus und Pyocyaneus zu Steinbildung führen, nur ausnahmsweise jedoch Streptococcen und einzelne Colitypen.

Nach Barney, Dellinger und Jones führen harnstoffspaltende Stämme von Staphylococcen, Streptococcen, Pyocyaneus und Influenzabazillen vorwiegend zu Verkalkungen im Nierenparenchym, während Coli, Proteus und z. T. auch Staphylococcen Kelch- oder Beckensteine verursachen. Es ist anzunehmen, dass die ersteren vorwiegend auf dem Blutwege in die Niere gelangen und ausgeschieden werden, während die zweite Gruppe sowohl hämatogen als auch

aszendierend dahin kommen. Allerdings ist zu bemerken, dass nicht unbedingt jede Anwesenheit von harnstoffspaltenden Bakterien von Steinbildung gefolgt sein muss. An der Mayo-Klinik untersuchte Schulte den Urin von Gesunden auf solche Bakterien und fand denn auch zahlreiche Stämme mit Harnstoffspaltung, vorwiegend diphteroide Bazillen und verschiedene Kokken, ohne dass Anzeichen einer Infektion vorlagen. Es handelt sich wohl z. T. um Saprophyten der Harnröhre, z. T. um nicht pathogene Keime, die nur eine Bacteriurie verursachen ohne Reaktion des Organismus. Die Häufigkeit der harnstoffspaltenden Bakterien bei Infektionen der Harnwege beträgt nach Barney 46 %, ist also erstaunlich hoch.

Die Harnstoffspaltung ist ein fermentativer Vorgang. Die Urease ist ein in der Natur weitverbreitetes Ferment. Sie kommt sowohl in Bakterien wie auch in höheren Pflanzen vor. Als streng spezifisch spaltet sie nur Harnstoff. Auf Oxydationsmittel ist sie sehr empfindlich. Diese hemmen die Spaltung und fördern die Synthese aus CO_2 und NH_3. Reduktionsmittel bewirken das Umgekehrte. Ihre Temperaturempfindlichkeit ist eine mässige, sie erträgt 70° über längere Zeit und sei nach Abkühlen nur noch aktiver. Ihre Tätigkeit ist wenig reaktionsgebunden: sie spaltet sowohl in neutralem wie auch in stark alkalischem Milieu.

Aufgaben und Methodik

Die Uneinigkeit der Autoren, das relativ häufige Vorkommen harnstoffspaltender Bakterien und vor allem die möglichen schwerwiegenden Folgen solcher Infektionen sind es, die uns zur Untersuchung des Problems der bakteriellen Harnstoffspaltung veranlasst haben. Dabei interessiert uns die Frage der Harnsteinhäufigkeit als Folge der Harnstoffspaltung im Vergleich zu nichtspaltenden Infektionen; weiter bei welchen Bakterienarten Harnstoffspaltung vorkommt; dann die Häufigkeit von Rezidiven nach Steinentfernung in Abhängigkeit von der Infektionsart. Praktisch wichtig erscheint uns ferner zu prüfen, ob die Prognose einer operativen Therapie bei Nephrolithiasis mit harnstoffspaltenden Erregern verschlechtert wird, wenn diese Infektion andauert. — Es ist ja bekannt, dass Harnsteine

nach unblutiger und besonders blutiger Entfernung leicht rezidivieren. Dass durch eine Infektion der Harnwege die Rezidivhäufigkeit vergrössert wird, ist wahrscheinlich. Wie diese von einer zusätzlichen Harnstoffspaltung beeinflusst wird, scheint uns besonders wichtig zu untersuchen.

Die Isolierung der Bakterienarten aus dem Urin und ihre Prüfung auf Harnstoffspaltung sind bakteriologische Angelegenheiten. Alle diese Untersuchungen wurden im bakteriologischen Institut der Universität Bern durchgeführt. Ich möchte deshalb an dieser Stelle Herrn Prof. Hallauer für das mir zur Verfügung gestellte Material und die Hilfsbereitschaft meinen Dank aussprechen.

Als Grundbedingung zum Nachweis harnstoffspaltender Bakterien musste ein besonderer Nährboden gefunden werden. Durch die Harnstoffspaltung entstehen CO_2 und NH_3. Das Ammoniak lässt sich nun durch Indikatoren nachweisen, da es relativ stark alkalisch ist, währenddem die Kohlensäure nur schwach dissoziiert. Infolge der Flüchtigkeit des Ammoniaks wird die Verwendung von festen Nährboden verunmöglicht, was grosse Vorteile aufgewiesen hätte, nämlich die gleichzeitige Isolierung der Bakterien und den Nachweis der spaltenden Kolonien auf einer einzigen Platte.

Die bakterielle Harnstoffspaltung bedingt eine Verschiebung der Reaktion des Urins nach der alkalischen Seite. Bei stark saurer Reaktion, etwa bei einem Ph von 4,5 bis 5,5, kann Harnstoffspaltung schon deshalb ausgeschlossen werden. Nierensteine in saurem Urin bestehen denn auch meist aus Calciumoxalat und Harnsäure. In alkalischem Urin jedoch ist es meist nicht möglich festzustellen, ob die Reaktion durch Harnstoffspaltung bedingt ist. Allerdings ist bei starker Harngärung der Ammoniakgeruch charakteristisch.

Den Nachweis der bakteriellen Harnstoffspaltung erbringen wir mit dem von zwei Amerikanern, Thompson und Schulte, an der Mayo-Klinik zusammengestellten Nährboden. Dieser besteht aus:

Pepton	0,2 %
Natriumchlorid	0,5 %
Harnstoff	0,5 %

Als Indikator dient Thymolblau, das einen Umschlag von gelb nach blau aufweist bei einem Ph von 8,0 bis 9,6. Als positiv spaltend werden nur die Keime betrachtet, die eine tiefblaue Indikatorfarbe

spätestens nach 48 Stunden zu erzeugen vermochten, was einem Ph von mehr als 9,0 entspricht. Dadurch werden sowohl Keime, die nur in Spuren Harnstoff spalten, als auch Peptonabbauprodukte, die eventuell leicht alkalisch reagieren, ausgeschieden.

Zur Herstellung der Nährlösung werden in einem Liter dest. Wasser 2,0 g Pepton und 5,0 g Kochsalz gelöst und 20 ccm 0,2 %iger alkoholischer Thymolblaulösung zugefügt. Diese Lösung wird zu je 10 ccm in Röhrchen abgefüllt und sterilisiert, wobei der Alkohol verdampft. Nach dem Erkalten wird in jedes Röhrchen 0,5 ccm einer Harnstofflösung von 10 %, die durch ein Seitzfilter entkeimt worden war, gegeben. Der Harnstoff würde durch Hitzesterilisation teilweise zersetzt. Der fertige Nährboden ist von orange-gelber Farbe und weist ein Ph von 6,8 auf.

Der zu untersuchende Urin wurde bei Frauen mit sterilem Glaskatheter, bei Männern nach gründlicher Desinfektion der Urethralöffnung und der Glans Penis ohne Katheter in sterile Gläser entnommen und zentrifugiert. Um die eventuell spärlichen Keime sich vermehren zu lassen, wurde das Sediment zuerst in Leberbouillon gebracht. Nach 24 Stunden erfolgte dann die Ueberimpfung in die Harnstoff-Indikator-Lösung und zugleich auf Agar- oder Blutagarplatten, je nach dem mikroskopischen Befund von Sediment und Leberbouillonkultur, zur Isolierung der verschiedenen Bakterienarten. War dann die Spaltung positiv, so wurden alle vorkommenden Keime einzeln darauf untersucht. Durch die Leberbouillonkultur wird die Harnstoffspaltfähigkeit nicht beeinflusst, was in mehreren Fällen durch direkte Untersuchung des Urinsedimentes nachgeprüft worden war.

Die erwähnten Amerikaner verwenden in ihren Versuchen unzentrifugierten Urin, indem sie 4 bis 5 Tropfen in die Indikatorlösung geben. Diese Methode ist zwar einfacher aber ungenau, weil die Differenzierung der Keime schwer gelingt, da sich die Bakterien in dem an Nährstoffen armen Milieu nicht stark vermehren können und sich infolge der durch die Spaltung entstandenen hohen Alkalinität selbst ums Leben bringen. Die aus dieser Lösung herausgezüchteten Bakterienarten entsprachen meist an Zahl nicht den in Sediment und Leberbouillon vorhandenen.

23 STEINFÄLLE

	Bacterienarten		Steinarten
	mit Harnstoffspaltung	ohne Harnstoffspaltung	
1.	Proteus Coli	Staphyloc. aur.	Phosphat
2.	Staphyloc. aur.	—	»
3.	Proteus	Enterococcen	»
4.	Proteus Staphyloc. aur.	—	»
5.	Proteus Coli	Staphyloc. aur.	»
6.	Proteus	Coli Streptoc. anhaem.	»
7.	Proteus Coli Staph. aur.	—	»
8.	Proteus	Staphylococc. aur.	»
9.	—	Coli	»
10.	—	Coli	»
11.	—	Staphyloc. aur.	»
12.	Proteus	Friedländer	Oxalat
13.	Proteus Coli	Staphyloc. aur.	Urat-Oxalat
14.	—	Coli	Urat
15.	—	Coli	Urat
16.	Coli	Staph. aur. Enteroc.	unbekannt
17.	Proteus	Staph. aur. Coli	»
18.	Coli	Streptoc. anhaemolyt.	»
19.	—	Staphyloc. aur.	»
20.	—	Staphyloc. aur.	»
21.	—	Staphyloc. alb.	»
22.	—	Coli Staphyloc. aur.	»
23.	—	Coli	»

Fälle Nr. 1 bis 6 und Nr. 15 sind Blasensteine.

Ergebnisse

Es wurde der Urin von 123 Patienten, die Entzündungen der Harnwege aufwiesen, nach der oben dargelegten Methode bakteriologisch untersucht und die gefundenen Bakterienarten auf Harnstoffspaltung geprüft. In 100 Fällen waren bis zur Untersuchung keine Steinsymptome aufgetreten. Unter diesen 100 befanden sich 23 mit Harnstoffspaltung. Dabei lagen folgende Krankheiten vor:

12 Prostatahypertrophien und 1 Carcinom, 2 Rupturen und 2 Strikturen der Urethra, je 1 mal: Hypospadie, Hydrocele, Pyelitis, Nierentuberkulose, Wirbel- und Unterschenkelfraktur.

Dass Harnstoffspaltung ohne Stein doch noch häufig vorkommt, zeigt, dass sie nicht eigentlich eine spezifisch steinbildende Wirkung darstellt. Neben der bakteriellen Harnstoffspaltung bedarf es wohl noch eines andern Faktors, um unbedingt zu Steinbildung zu führen, sei es von seiten des Bacteriums oder des Körpers, wie etwa Stauung. Ausserdem ist nicht zu beurteilen, ob noch Steine auftreten werden in einigen Fällen. Denn für Steinbildung ist die Dauer der Infektion von massgebender Wichtigkeit. Diese ist in allen Fällen sehr verschieden, ebenso aber auch ihre Intensität. — Das Auffallende an den 100 steinfreien Fällen ist, dass diese, verglichen mit den Steinfällen, relativ viel seltener harnstoffspaltende Bakterien aufweisen, nämlich in 23 %, die Steinfälle in 56 % (13 von 23 Fällen). Doch darüber später.

Bei den 23 Harnsteinkranken handelt es sich in sieben Fällen um Blasensteinbildungen. Und zwar waren alle sieben verursacht durch Stauung in der Urethra mit dazugetretener Infektion: sechs wiesen eine Prostatahypertrophie auf mit beträchtlichen Restharnmengen, der siebente litt an einer Striktur. Dass die Steine in allen diesen Fällen in der Blase liegen, ist klar. Denn in der Blase mit der Funktion eines Reservoirs macht sich die Stauung zuerst geltend. Der Harn sammelt sich in ihr in grösseren Mengen an und bleibt über längere Zeit liegen. Infolge des Widerstandes bleibt bei der Entleerung ein Restvolumen zurück. Ureter und Urethra sind enge Leitungen, die von der Stauung weniger beeinflusst werden. In ihnen fliesst der Urin periodisch mit erheblicher Geschwindigkeit und schwemmt Sedimente mit sich fort. Die Wahrscheinlichkeit

einer Steinbildung für eine bestimmte Stelle der Harnwege wird mit dem Querschnitt des Lumens grösser, d. h. sie sinkt mit der Strömungsgeschwindigkeit. Steinbildung wird durch Restharn begünstigt. Eine Harnretention begünstigt aber auch die Infektion. Konkremente ihrerseits disponieren wiederum zur Infektion. War diese die Ursache der Steinbildung, so wird sie durch den Stein unterhalten. Primär aseptische Steine können sekundär infiziert werden, was nachträglich nur schwer festgestellt werden kann durch mikroskopische und mikrochemische Untersuchungen. Deshalb ist es immer unsicher, aus dem momentanen Befund der Harnwege auf die Entstehungsursachen eines Steines schliessen zu wollen.

Je nach dem Grad der Infektion und der Abwehr des Organismus besteht entweder eine Pyurie oder nur eine Bakteriurie. Variationen im Verlauf lassen sich in den Schichtungen der Steine, die ja für die infektiösen charakteristisch sind, leicht erkennen. Die an organischer Gerüstsubstanz armen Schichten entsprechen einem relativ langsamen Wachstum, während gerüstreiche in einem akuteren Stadium entstanden sind, wo vermehrte Sekretion von Eiweissubstanzen mit verminderter kolloidaler Stabilität erfolgt. Je nach der Menge und der Natur dieser Stoffe ändert sich denn auch die Kristallisationsform der Steinbildner.

Die chemische Zusammensetzung der infektiösen Harnsteine ist ziemlich einheitlich. Meist sind es zusammengesetzte Phosphatsteine, d. h. sie bestehen vorwiegend aus phosphorsaurer Ammoniak-Magnesia und enthalten daneben noch Calcium-Phosphat, -Carbonat und Ammoniumurat. Die Steine sind weisslich, mit ebensolcher Schnittfläche und von bröckeligem Bau. Reine Phosphatsteine sind selten. Die gemischten Phosphatsteine sind typisch für Infektionen, besonders mit harnstoffspaltenden Bakterien. Das geht aus der Zusammenstellung hervor. Leider ist nur in 15 Fällen die Steinzusammensetzung bekannt. 11 davon waren gemischte Phosphatsteine. Von diesen 11 haben 8 Harnstoffspaltung aufgewiesen. Die vier andern waren: 1 Oxalat-, 1 Oxalat-Urat- und 2 Uratsteine. In den beiden ersten waren harnstoffspaltende Bakterien zu finden. Demnach sind etwa 70 % der bakteriell bedingten Harnsteine gemischte Phosphatsteine. Unter den sieben Patienten mit Blasenkonkrementen liessen sich in sechs Fällen harnstoffspaltende Bakterien nachweisen. Bei diesen sechs waren die Steine gemischte Phosphatsteine. Im siebenten Fall

handelt es sich um Uratsteine, isoliert wurde aus dem Urin ein nichtspaltender Colistamm. Die andern Erregerarten sind aus der Zusammenstellung zu ersehen.

Eine Abhängigkeit der Steinart von der Bakterienart existiert nicht. Vom Standpunkt der Kolloidtheorie aus betrachtet wäre es durchaus denkbar, dass die verschiedenen Bakterientoxine nicht dieselben Schutzkolloide schädigten. Jeder Steinbildner hat ja sein eigenes Kolloid, das geht aus dem einheitlichen chemischen Aufbau der aseptischen Steine hervor, denn in diesen Fällen ist nur ein Kolloid betroffen. Hier aber sind bei allen möglichen Bakterienarten gleichgebaute Steine entstanden. Das erklärt sich daraus, dass die Harnstoffspaltung die Bausteine und passende Reaktion für die Bildung von gemischten Phosphatsteinen liefert. Denn mit Hilfe der im Bakterienleib vorhandenen Urease wird der Harnstoff gespalten in NH_3 und CO_2. Durch das Ammoniak wird der Urin stark alkalisch. In diesem Milieu fallen die Tripelphosphate leicht als unlöslich aus, ebenso die Harnsäure in Form ihres unlöslichen Ammoniumsalzes. Die Kohlensäure ihrerseits bildet mit Calcium einen Niederschlag.

Wie die Bakterien die Fähigkeit den Harnstoff zu zerlegen erwerben, ist wenig bekannt. Es gibt in der Natur solche, die a priori dazu befähigt sind, wie der Micrococcus ureae und das Bacterium Proteus, die auch in harnstoffreiem Milieu ihre Urease nicht verlieren. Bei diesen scheint diese Eigenschaft in der vererbbaren Zellsubstanz verankert zu sein, wie bei den zum Leben notwendigen Fermenten. Interessant ist nun aber die Feststellung, dass viele andere Bakterien, die von Natur aus keine Urease enthalten, in Harnstoff enthaltender Umgebung oft diesen zu zerlegen imstande sind. Sie passen sich also an das Milieu an, um es für sich nutzbar zu machen, indem sie ein neues Ferment bilden. Der Reiz zu dieser Neubildung muss der Harnstoff selbst sein. Aehnliche Angewöhnungen des bakteriellen Fermentbestandes sehen wir ja gegenüber zahlreichen Stoffen, besonders wenn diese die Zelle schädigen. Dass der Harnstoff eine Zelle reizt, ist leicht zu verstehen. Ist es doch bekannt, dass er ausserordentlich leicht Membranen durchdringen kann, also auch ins Innere von Zellen eindringt.

Es ist anzunehmen, dass solche Bakterien ihre Harnstoffspaltfähigkeit wieder verlieren, wenn sie für längere Zeit wieder in harn-

stoffreie Umgebung gelangen. Dieser Verlust geht jedoch nicht plötzlich vor sich, sondern ganz allmählich wie auch die Erwerbung. So haben denn eine Coli- und eine Staphylococcenart, die beide Harnstoff gespalten haben, diese Eigenschaft nach Züchtung in harnstoffreier Lösung während einem Monat nicht schwächer aufgewiesen. Anderseits haben aber nicht spaltfähige Coli und Staphylococcen auch nach einmonatiger Züchtung in harnstoffhaltigen Lösungen (0,5 %) den Harnstoff nicht spalten können. Solche Versuche müssten länger fortgeführt werden, wohl unter Veränderung der Konzentration von Harnstoff und andern Nährstoffen. Jedenfalls scheinen Infektionen mit harnstoffspaltenden Bakterien, ausgenommen Proteus, für eine längere Dauer zu sprechen, während Fehlen der Spaltung diese nicht ausschliesst.

Bei den 16 übrigen Fällen mit Steinbefund handelt es sich um Nierenbeckensteine. Eine Stauung als primäre Ursache kann meist ausgeschlossen werden. Es sind dabei Symptome einer Harnwegsaffektion vielfach bis weit in die Vorgeschichte zu verfolgen. Oft beginnt das Leiden mit einer Pyelitis, die abheilt, aber doch häufig wiederkehrende Beschwerden verursacht, bis dann plötzlich Steinsymptome auftreten. Dieser Verlauf scheint typisch bei fehlender Harnstoffspaltung. Als Beispiel diene folgende Krankengeschichte:

> Frau R. H. litt 1924 an einer Pyelitis. Seither immer nierenkrank. Verdacht auf Nierentuberkulose nie bestätigt. 1940 Steinabgang, seither jährlich etwa zwei Kolikanfälle, die jeweils 8 bis 10 Tage dauern. Dabei gehen harte kleine Steine ab, die als Phosphatsteine erkannt werden. Zwischen den Kolikanfällen Wohlbefinden. Befund: Urin enthält Leucocyten und Coli. Chromocystoskopie: links keine Farbausscheidung, rechts normal. Ureterenkatheterismus: links Stein auf 4 cm Höhe, rechts normal. Röntgen: Konglomeratstein im linken Nierenbecken, 6 kleine Steine im Ureter. Für andere Affektionen finden sich keine Anhaltspunkte.

In der Bouillonkultur des Harnsedimentes dieser Patientin entwickelte sich eine Coliart ohne harnstoffspaltende Fähigkeit. Der chronische Verlauf dieses Falles ist charakteristisch für ureasefreie Erreger. Dieser Fall entspricht der von Cyranka aufgestellten Theorie der sekundären Steinbildung, in der er die grösste Wichtigkeit als

steinerzeugend dem Bacterium Coli beimisst und Coccen ablehnt. Coli könne über Jahre ohne viel Schaden die Harnwege bewohnen und durch dauernde geringe Epithelschädigung zur Lithogenese führen. Staphylo- und Streptococceninfektionen verliefen viel zu akut, zerstörten das Gewebe viel zu rasch, um einer Steinbildung noch Zeit zu lassen. Es finden sich tatsächlich noch in drei weiteren Fällen Coli als alleinige Erreger, und alle dauern längere Zeit, nämlich drei, vier und zwölf Jahre, haben also einen sehr chronischen Verlauf mit relativer Gutartigkeit. Alle diese Coli waren nicht in der Lage, Harnstoff zu spalten. Eine zweite Krankengeschichte folgt unten als weiteres Beispiel.

Harnstoffspaltende Coli sind leider in keinem einzigen Steinfalle allein gefunden worden, so dass Vergleiche nicht angestellt werden können.

Wenn jedoch Cyranka behauptet, Coccen allein könnten nicht verantwortlich gemacht werden für Steinbildung, dann geht er sicher zu weit. In einem Fall mit dreijähriger Steinkrankheit von chronischem Verlauf haben wir nur Staphylococcus aureus gefunden. Auch wurden seit Beginn der Krankheit mehrmals im Urinsediment nur Coccen gefunden. Auf die Staphylococcen als Steinätiologie macht ja Hellström aufmerksam.

Aus den Befunden ergibt sich sicher, dass sowohl Colibacillen wie auch Staphylococcen Steine verursachen können. Daneben wohl noch andere Bakterien, wie besonders Proteus.

Zweites Beispiel:

Fräulein P. G., 20jährig: seit mehr als drei Jahren anfallsweise Schmerzen in der linken Nierengegend und Leiste. Nie Blasenbeschwerden. Verdacht auf Tuberkulose der Niere konnte nicht gehalten werden. Röntgen zeigte einen Stein im linken Nierenbecken. — Entfernung durch Pyelotomie. Er erwies sich als Phosphatstein. Einziger nachweisbarer Erreger war eine nicht spaltende Coliart.

Analoge Anamnese und Krankheitsverlauf treffen wir auch in Fällen an, die durch nichtspaltende Staphylococcen (5mal) und Streptococcen (1mal) bedingt sind.

Einen ganz andern Verlauf zeigt die Nephrolitiasis, wenn ihre Erreger zu Harnstoffspaltung befähigt sind. Hier ein Beispiel:

R. B., 30jährig, Coxitis tbc. sicca bilateralis. Seit Sommer 1940 Nierensteinkoliken. Cystoskopie ergibt normale Blase und Orificien. In linken Ureter proximal ein Stein. Ureterotomie Oktober 1940 und Entfernung eines Phosphat-Oxalatsteins. November 1940 reichlicher Steinabgang (Phosphat-Oxalat). Bis zum April 1942 sind mehr als 80 Steine abgegangen. Im Urin finden sich Gram-negative Stäbchen. Röntgen ergibt, dass das linke Nierenbecken vollständig von Steinen bis Kirschkerngrösse angefüllt ist. Im rechten Nierenbecken ein kirschgrosser und ein kleinerer Stein.

Infolge Abreise ins Ausland kann der Verlauf leider nicht weiter verfolgt werden. Das Vorhandene genügt jedoch, um sich einen Eindruck zu verschaffen von dem bösartigen Charakter, den die Steinbildung annehmen kann. Dieser ist jedoch ein ganz extremer Fall, der wahrscheinlich nicht nur eine Folge dieser Infektion ist. Es spielen wohl mit die Bewegungslosigkeit durch die bilaterale Ankylose der Hüftgelenke und vermehrte Kalkausschwemmung durch Knochenumbau. Dann wurde auch ein Epithelkörperchenadenom vermutet, was jedoch nicht mehr untersucht werden konnte. Eine toxische Schädigung der Niere selbst wäre möglich. Die resultierende Funktionsstörung beträfe dann vor allem die Kolloidausscheidung. Das ist jedoch wenig wahrscheinlich, weil in diesem Falle die Steinbildung in beiden Nieren ziemlich gleichzeitig hätte beginnen und gleichstark verlaufen sollen. Die bakterielle Untersuchung ergab:

Proteus — mit Harnstoffspaltung
Staphylococcus aureus — ohne Harnstoffspaltung

Ob die spezifisch steinbildende Wirkung dieses Falles nur in der Eigenschaft des Bact. Proteus liegt, den Harnstoff zu spalten, oder ob sie z. T. dem Staphylococcus zukommt, ist unsicher. Diese Frage könnte vielleicht entschieden werden durch Versuche, wie sie Boshamer angestellt hat. Vielleicht würden Aufschwemmungen solcher Bakterien in normalen Urin gebracht darin Auskristallisierung verursachen durch Bindung bestimmter Schutzkolloide.

Das Betrachten der statistischen Zusammenstellung aller Fälle zeigt uns allerlei Interessantes. Es fällt auf, dass Streptococcen (21)

ZUSAMMENSTELLUNG ALLER 123 FÄLLE

Bacterienart	Alle 123 Fälle zusammen				23 Fälle mit Steinbefund				100 steinfreie Fälle			
	Zahl des Vorkommens	Prozente der 123 Fälle	Harnstoff-spaltung	Spaltung in Prozenten	Zahl des Vorkommens	Prozente der 23 Fälle	Harnstoff-spaltung	Spaltung in Prozenten	Zahl des Vorkommens	Prozente der 100 Fälle	Harnstoff-spaltung	Spaltung in Prozenten
Coli	60	49	18	30	14	61	6	43	46	46	12	27
Staphylococc. aur.	57	46	7	12	13	56	3	23	44	44	4	9
Proteus	25	20	25	100	10	43	10	100	15	15	15	100
Streptococc. haemolyt.	15	11	—	—	—	—	—	—	15	15	—	—
Friedländer	11	9	2	18	1	4	—	—	10	10	2	20
Diphtheroide Bacillen	9	7	—	—	—	—	—	—	9	9	—	—
Staphylococc. alb.	4	3	—	—	1	4	—	—	3	3	—	—
Enterococcen	5	4	—	—	2	9	—	—	3	3	—	—
Streptococc. anhaemolyt.	5	4	—	—	2	9	—	—	3	3	—	—
Pyocyaneus	3	2,4	—	—	—	—	—	—	3	3	—	—
Total	194		52	27	43		19	44	151		33	22

und diphteroide Bacillen (9) in keinem einzigen Falle positive Spaltung aufwiesen, wie sie unter anderen Autoren, besonders der Amerikaner Schulte, erwähnt hat. Die spaltfähigen Arten in unserer Zusammenstellung beschränken sich auf vier, nämlich der Häufigkeit nach Proteus, der in jedem Falle gespalten hat, Coli in durchschnittlich einem Drittel, Staphylococcus aureus in 12 % und Friedländerbacillen in 20 % der Fälle. Betrachtet man die Häufigkeit der einzelnen Bakterienarten in steinfreien Fällen und solchen mit Stein, so zeigt sich, dass sie in den letztgenannten viel grösser ist. Oft lassen sich zwei, drei oder mehr Arten in einem Urin feststellen. Aber auch die Harnstoffspaltfähigen steigen damit an Zahl an, so dass also durch sie die Häufigkeitszunahme der Bakterien in Steinfällen bedingt ist.

In allen 123 Fällen zusammen sind 194 Bakterienstämme gefunden worden, wovon 52 Harnstoff gespalten haben. Es bedeutet diese Zahl 27 %. Im Gegensatz dazu fanden die Amerikaner Jones, Barney und Dellinger bei allen Harnwegsinfektionen in 46 % aller Bakterien Harnstoffspaltung. Allerdings erreicht die Zahl der spaltfähigen Keime in den Steinfällen allein 44 %, während sie bei den steinfreien nur auf 22 % kommt.

Wir finden also, dass bei Steinkranken die harnstoffspaltenden Bakterien doppelt so häufig vorkommen wie in steinfreien Infektionen der Harnwege. Anders ausgedrückt heisst das, dass Steine viel leichter dort entstehen, wo harnstoffspaltende Bakterien vorhanden sind. Das bedeutet nichts anderes, als dass Harnstoffspaltung besonders disponiert zur Steinbildung.

Recidive

Für Recidive von Harnsteinen kommen hauptsächlich dieselben Ursachen in Frage, die schon die ersten entstehen liessen. Diese werden jedoch von den einzelnen Autoren verschieden gewertet. So beschuldigt Illyes die Kombination von Infektion und Stauung und das Weiterbestehen einer Diathese. Aehnlicher Auffassung ist auch Cifuentes, während Schwarz die Recidivgenese für gänzlich unbekannt hält. Am vorsichtigsten ist Hellström, der sagt, dass die

Recidive bedingt sind durch das Weiterdauern der Momente, die zur ersten Steinbildung geführt hatten. Die Recidivbildung wird jedenfalls begünstigt durch die früher entstandenen Steine, die durch Schädigung der Harnwege und des Nierengewebes leicht anatomische Veränderungen und Harnstauung verursachen.

Die Prozentzahlen der Recidive werden sehr verschieden angegeben, besonders weil es äusserst schwer ist, echte Recidive von Scheinrecidiven, die aus zurückgelassenen Steintrümmern entstehen, zu trennen. Sie schwanken je nach der Art der Operation zwischen 4 und 56 %. Hellström gibt 17 % bei Nichtoperierten, 25 % nach Operation an. 77 % der Recidive Hellströms nach konservativen Operationen bestehen aus infizierten Steinen. Gruber sieht nach operativer Behandlung bei aseptischen Steinen höchstens 5 % Recidive, während diese bei infektiösen Steinen sich auf 20 bis mehr als 30 % belaufen.

Deutlich ist daraus ersichtlich, dass für die Recidivhäufigkeit die Operationsmethoden eine Rolle spielen, dass aber als wichtigster Faktor die Infektion zu gelten hat. Ausserdem hängt sie noch ab von der chemischen Substanz der Steine. Es ist bekannt, dass die Recidive vorwiegend aus demselben Steinbildner bestehen wie der erste Stein. Nach v. Lichtenberg treten nach Oxalatsteinen selten Recidive auf, während sie bei den selteneren Uratsteinen sehr häufig sind. Hellström findet bei Harnsäuresteinen 70 % Recidive, bei Oxalatsteinen ca. 13 %. Nach Gottstein recidivieren besonders gern die sekundären Phosphatsteine, die Cystinsteine fast sicher. Dass die gemischten Phosphatsteine sehr leicht recidivieren, ist verständlich, sind sie doch meist durch harnstoffspaltende Bakterien bedingt, die ihr Entstehen stark begünstigen. Das Typische für Recidivbildung nach operativer Steinentfernung bei Fortbestehen der Infektion mit harnstoffspaltenden Bakterien ist der erstaunlich rapide und hartnäckige Verlauf, ganz im Gegensatz zu den Fällen, die ohne Spaltung einhergehen. Als Beispiel diene eine Krankengeschichte aus vier mit ganz analogem Verlauf:

> Herr Z. F., 60jährig. März 1940: leidet seit drei Wochen an Pollakisurie. Wegen Restharn infolge Prostatahypertrophie Dauerkatheter, der sich oft verstopft. Urin: Leucocyten, Coccen, Bacillen. Röntgen zeigt wallnussgrossen und mehrere kleinere

Blasensteine. Mai 1940 suprapubische Prostatektomie und Ausräumung der Blase. Es handelt sich um Phosphatsteine. Der Urin bleibt trüb, enthält Eiweiss, Leuco, Coccen und Bacillen. Mitte August 1940 wird durch Cystoskopie erneut ein haselnussgrosser Stein festgestellt, der im Januar 1941 durch Lithotripsie leicht zu zertrümmern und wegzuspülen ist. Trotz wiederholter energischer Therapie ist die Infektion nicht zu bemeistern. Im Oktober 1941 ist ein neuer Stein auf Wallnussgrösse angewachsen. Infolge unerträglicher Beschwerden wird im März 1942 eine Sectio alta ausgeführt, wobei drei grosse Phosphatsteine entfernt werden. Die Wundheilung erfolgt normal, die Infektion dauert aber weiter trotz Anwendung aller Medikamente, so dass erneute Recidive zu befürchten sind, wenn diese Infektion anhält.

Die Therapieresistenz bei diesen Infektionen ist charakteristisch, immer exazerbieren diese wieder nach kurzen Besserungen während der Behandlung. Sie liegt wohl zum Teil darin begründet, dass eine Ph-Verschiebung nach der sauren Seite medikamentös fast unmöglich ist, infolge der Harnstoffspaltung, die das Milieu stark alkalisch reagieren lässt. Ein Versuch zur Ansäuerung scheint eher ungünstig, da dadurch das stark alkalische Milieu, das die Erreger in ihrer Entwicklung und Funktion hemmt, gepuffert wird.

Die Operation an sich schon bringt für die Steinbildung günstige Faktoren mit sich. Dass die Ausscheidungsvorgänge der Niere durch die Narkose verändert werden, ist aus Tierversuchen her bekannt. Die relativ kurze Dauer jedoch wird kaum wesentlich für Recidivbildung anzuschuldigen sein. Weit wichtiger sind die Folgen der Operationswunde: die Peristaltik wird durch die Eröffnung der Harnwege, durch Schwellung und Oedem unterbrochen. Es kommt zu Harnstauung oberhalb der Operationsstelle. Resorbierte Autolyseprodukte beeinflussen die Nierenfunktion und schädigen den Kolloidschutz. Blutkoagula in den Harnwegen bilden ein ideales Substrat für Salzinkrustation, besonders leicht möglich ist dies bei gestörtem Abfluss. Eine wichtige Rolle spielt die nicht indifferente Wundoberfläche, von der die Schutzkolloide des Harns adsorbiert werden können. Die von ihr gebildeten Wundsekrete fesseln als Kolloide leicht die gelösten Schutzkolloide an sich, leisten somit einer Sedimentierung Vorschub. Auch können nekrotische Wund-

partikel als Steinkerne ein Recidiv verursachen oder den Bakterien als Nährboden dienen.

Weil die Recidivhäufigkeit sowohl von der Schädigung der Nierenfunktion als auch von der Grösse der Wundfläche abhängig ist, so ist die am häufigsten von Recidiven gefolgte Operation die Nephrotomie, wohl infolge der Gewebsschädigung und der Blutungen in Parenchym und Nierenbecken. Die Pyelotomie und Ureterotomie ergeben nach Hellström und Keyser die günstigsten Resultate, sofern sie aseptische Verhältnisse betreffen. Es folgt unten eine Statistik Hellströms, die die Recidivhäufigkeit in Abhängigkeit von der Operationsmethode angibt. Dabei ist festzustellen, dass bei infizierten Harnwegen diese um 30 bis 40 % höher liegt als unter aseptischen Verhältnissen.

Art der Operation	aseptische Steine	septische Steine
Pyelolithotomie	20 %	50 %
Nephrolithotomie	50 %	89 %
Ureterolithotomie	10 %	50 %

Leider sind die Fälle der infektiösen Recidive nicht auf Harnstoffspaltung untersucht worden. Denn bei Infektionen mit harnstoffspaltenden Erregern treten Recidive in noch viel höherem Prozentsatz auf. Unter unsern 23 Fällen von Steinkranken sind in 8 bakteriell bedingte Recidive aufgetreten. Unter diesen 8 konnte sechs mal Harnstoffspaltung nachgewiesen werden. Das bedeutet, dass total in etwa 35 % Recidive aufgetreten sind, wovon drei Viertel Spaltung aufwiesen: also in mehr als 25 % der Fälle erfolgten Recidive bei Infektion mit harnstoffspaltenden Bakterien. Wenn wir die Recidive ins Verhältnis setzen zur Zahl der Steinfälle entsprechend ihrem Verhalten gegenüber Harnstoff, so ergibt sich folgendes: Von 13 Fällen mit Spaltung haben 6 Recidive bekommen = 46 %. Unter 10 infizierten, aber nicht spaltenden Fällen sind in zwei Recidive aufgetreten = 20 %. Es ergibt sich also, dass bei Infektionen mit Bakterien, die die Fähigkeit haben, den Harnstoff zu zerlegen, Steinrecidive mehr als doppelt so häufig vorkommen, wie bei Infektionen ohne diese Fähigkeit. Was das bedeutet, wird erst klar, wenn man bedenkt, dass die Recidivhäufigkeit schon durch eine gewöhnliche Infektion ohne Harnstoffspaltung stark vergrössert wird gegenüber

aseptischer Lithiasis. Ein operatives Vorgehen zur Steinentfernung in einem Harntraktus, der mit harnstoffspaltenden Bakterien infiziert ist, wird mit grosser Wahrscheinlichkeit Recidive verursachen. Da dadurch der Zweck der Operation illusorisch würde, ist, wenn irgend möglich, zuerst die Infektion einzudämmen. Erst dann kann mit einem dauernden Operationserfolg gerechnet werden.

Zusammenfassung

Bei der Nephrolithiasis unterscheidet man zwei Arten:

die aseptische und die bakterielle.

Die Ursachen der aseptischen Steinbildung sind mannigfaltig und weitgehend unbekannt. Meist wird aber primär der Kolloidschutz des Harns gestört, so dass dann erst sekundär Sedimentierung und Verklumpung folgen. Da die Kolloide von der Niere ausgeschieden werden im Verhältnis zu Menge und Konzentration des Urins, so ist eine solche Schädigung die Störung einer Partialfunktion der Niere. Diese kommt vor allem vor bei neurovegetativen Störungen des Organismus. Aehnlich ist die Wirkung wohl auch bei Konstitutionsanomalien (Nierensteine bei Gicht; Rheuma, Gallensteinen). Auch vegetabilische Kost führt als eiweissarm leicht zu Kolloidmangel. Andere Ursachen werden vermutet in kalkreichem Trinkwasser, Vitamin-A-Mangel, Jodreichtum des Bodens, starkem Würzen der Speisen. Wichtig sind Harnretention, Fremdkörper in den Harnwegen, Blutkoagula und Nekrosemassen, dann vermehrte Kalkausscheidung bei Knochenaffektionen und hormonal.

Die infektiös bedingten Harnsteine sind weitaus die Mehrzahl. Eine Infektion der Harnwege lässt viele Faktoren zusammenwirken: lokale entzündliche Vorgänge und anatomische Veränderungen, als Folge funktionelle Störungen, besonders gehemmte Entleerung, toxische Schädigung der Niere und damit gestörte Kolloidbildung. Bakterielle Harnstoffspaltung in den Harnwegen begünstigt die Steinbildung durch verschiedene Faktoren, als wichtigste: Ausfall von Phosphaten und Karbonaten in alkalischem Urin, stärkere Schädigung der Gewebe durch basische Reaktion. Eine spezifisch steinbil-

dende Wirkung verschiedener Bakterienvariationen wird z. T. durch eine bestimmte Affinität zur Niere, z. T. durch eine spezifische Kolloidschädigung im Urin selbst oder via Nierenfunktion erklärt. Auch die Harnstoffspaltung kann teilweise als solche Wirkung angesehen werden. Es werden aber auch nicht pathogene harnstoffspaltende Saprophyten gefunden.

Mit Hilfe eines 0,5 % Harnstoff und Thymolblau als Indikator enthaltenden flüssigen Nährbodens wurden in 123 Fällen von Infektionen der Harnwege die Erreger auf Harnstoffspaltung untersucht. Dabei sind 100 steinfreie Fälle und 23 mit Steinen. Bei den steinfreien sind harnstoffspaltende Bakterien in 23 % der Fälle (23), bei den steinhaltigen in 56 % (13) vorhanden. Die infektiös bedingten Harnsteine sind in 70 % gemischte Phosphatsteine unabhängig von der Erregerart. Unter sieben Blasensteinen waren sechs solche Steine, bei diesen sechs positive Harnstoffspaltung, der siebente war ein Uratstein ohne Spaltung.

Klinisch bestehen im allgemeinen Unterschiede zwischen gewöhnlich infektiöser Steinkrankheit und solcher mit harnstoffspaltenden Bakterien. Solche ohne Spaltung verlaufen meist chronischer, über Jahre, mit relativ wenig Beschwerden, von Zeit zu Zeit gehen kleine Steine ab. Solche mit Spaltung dagegen zeigen rapideren Verlauf, rasche Bildung von z. T. grossen Steinen mit entsprechenden Beschwerden. Es werden Auszüge aus Krankengeschichten wiedergegeben.

Als sicher steinerzeugend haben wir gefunden Staphylococcus aur. und Bact. Coli, ziemlich sicher ist auch Proteus dazuzurechnen. Harnstoffspaltung fand sich bei vier Bakterienarten: Proteus 25mal (Spaltung in 100 %), Coli 18mal (=30 %), Staphylococcus aur. 7mal (= 12 %), Friedländerbacillus 2mal (= 18 %). Nicht gespalten haben Streptococcen (21) und Diphtheroide (9). Bei Steinkranken ist die Zahl der Bakterienarten im Urin erhöht gegenüber steinfreien Infektionen. Diese Erhöhung beruht auf dem zahlreicheren Vorhandensein harnstoffspaltender Bakterien, z. B. Coli ist in 61 % der Steinfälle anwesend und zeigt in 43 % Spaltung, dagegen findet es sich nur in 49 % der steinfreien Fälle mit 30 % Spaltung.

Im Gesamten haben 27 % aller gefundenen Bakterienarten Harnstoff gespalten (52 von 194), in den Steinfällen 44 %, in den stein-

freien 22 %. Harnstoffspaltende Bakterien kommen also bei Steinkranken doppelt so häufig vor. Daraus folgt, dass Spaltung disponiert zu Steinbildung. Also bedeutet Harnstoffspaltung doch eine Art spezif. steinbildender Wirkung.

Recidive sind die Folge des Weiterdauerns der Momente, die schon zur ersten Steinbildung geführt hatten. Dazu kommt die lokale Schädigung durch das erste Konkrement und die Operation. Die Recidivhäufigkeit wird durch die Operationsmethode beeinflusst. Die wichtigste Rolle jedoch spielt die Infektion, besonders aber diese mit Harnstoffspaltung mit ihrer grossen Therapieresistenz.

Unter den 23 Steinfällen sind in acht Recidive aufgetreten, wovon sechs mit Spaltung. Daraus geht hervor, dass Recidive total in 35 % der Fälle entstanden sind, drei Viertel davon, also mehr als 25 %, nach Infektionen mit harnstoffspaltenden Bakterien. Anders ausgedrückt: Von 13 Steinfällen mit Spaltung haben 6 Recidive bekommen = 46 %. Von 10 nicht spaltenden infektiösen Steinfällen sind in 2 Recidive aufgetreten = 20 %. Es ergibt sich also, dass bei Infektionen mit harnstoffspaltenden Bakterien Recidive mehr als doppelt so häufig sind als bei solchen mit nichtspaltenden. Deshalb ist von einer operativen Steinentfernung möglichst abzuraten, solange harnstoffspaltende Erreger im Harntrakt sind.

Kurz gefasst ergibt sich also folgendes:

1. Die Infektion ist die wichtigste Ursache für Steinbildung.

2. Steinerzeugende Bakterien sind: Staphyloc. aur., Coli, Proteus.

3. Steinkrankheit mit gewöhnlichen Bakterien zeigt chronischen, gutartigen Verlauf, dauert oft jahrelang.

4. Bei Infektionen mit harnstoffspaltenden Bakterien rascherer Verlauf mit grösseren Steinen.

5. Gespalten haben: Proteus in 100 %, Coli in 30 %, Staphyloc. aur. in 12 %, Friedländer in 18 %.

   Nicht gespalten: Streptococcen und Diphtheroide.

6. In Steinfällen sind die harnstoffspaltenden Bakterien doppelt so häufig wie in steinfreien: (44 %, 22 %): Harnstoffspaltung disponiert zur Steinbildung.

7. Recidive sind bei Harnstoffspaltung mehr als doppelt so häufig wie bei fehlender Spaltung (46 %, 20 %): Harnstoffspaltende Bakterien disponieren zu Recidiven nach Steinoperation.

8. Steine als Infektionsfolge sind in 70 % gemischte Phosphatsteine.

Literaturverzeichnis

Aschoff: Verhandlungen d. 5. Internat. Pathologen-Kongr., Turin 1912, S. 327.

Barney, J. Dellinger, Gordon E. Jones: J. of. Urol., Bd. 45, S. 1—12 (1941).

Bergmann: Handbuch der innern Med., Bd. 6, S. 1913.

Boshamer: Z. urol. Chir., Bd. 51 (1935). Arch. klin. Chir., Nr. 173 (1932).

Blum V.: Wien. klin. Wschr, Nr. 18, S. 565 (1931).

Cifuentes: J. d. Urol., Bd. 26 (1928).

Cyranka: Arch. klin. Chir., Bd. 116, S. 568 (1921).

Ebstein: Die Natur und Behandlung der Nierensteine (1884).

Gantenberg: Med. Welt (1937).

Gottstein: Handbuch der Urologie, Bd. 4, S. 272 (1927).

Grafe: Allgemeines über sediment- und steinbildende Diathesen, Lehrbuch der innern Med., herausgegeben von Bergmann.

Gruber: Nierensteine, Handbuch der spez. pathol. Anatomie.

Hellström: Acta chir. Scand., Bd. 79, Suppl. 46 (1936). Z. urol. Chir., Bd. 37, S. 138 (1933).

Hryntschak: Klin. Wschr., S. 64 (1933). Z. urol. Chir., Bd. 40, S. 211 (1935).

Illyes: Fol. urol., Bd. 8, Heft 4—11.

Keyser: J. Amer. Med. Assoc., Bd. 104, S. 1305 (1935).

Kleinschmitt: Die Harnsteine: Springer Berlin (1911).

Klemperer: Ther. d. Gegenwart, Bd. 73, S. 14 (1932).

Leersum: Grenzgeb. d. Chir., Bd. 48 (1928).

Lichtenberg: Z. urol. Chir., Bd. 5, S. 140 (1913).

Lichtwitz: Prinzipien d. Konkrementbildung. Handbuch d. norm. und pathol. Physiologie. Bd. 4 (1930).

Lichtwitz und Stern: Grundlagen d. Konkrementbildung. Med. Kolloidlehre (1933).

Mayo: J. of. Urol., Bd. 20 (1928).

Paul: J. of. Urol., Bd. 9, S. 345 (1923).

Posner: Wien. klin. Wschr. (1911).

Rosenow und Meisser: Arch. internat. Med., Bd. 15, S. 807 (1923).

Runeberg: Anaerobier und Harnsteine (1935). Läk. sällsk. Hdl. 77, 746.

Schade: Konkremente. Kolloidbeihefte, Bd. 46, H. 9—12 (1937).

Schulte: proc. staff-meetings Mayo-Clin., Bd. 14, Nr. 16, S. 249 (1939).

Schwarz: Z. urol. Chir., Bd. 40, S. 163 (1934).

Thompson and Schulte: proc. staff-meetings Mayo-Clin., Bd. 14, Nr. 23, S. 361 (1939).

Wildbolz: Lehrbuch der Urologie (1934).

Nicolaier: cit. bei Gottstein.

Rovsing: Z. urol. Chir., Bd. 12, S. 358 (1923).

Historisches: cit. bei Campbell: Urolog. Rev., Bd. 44, S. 710 (1940).